

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen,
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)¹,
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika,
(igazgató: Zeher Margit dr., egyetemi tanár)²

Psoriasis és gluténszenzitív enteropathia együttes előfordulása Coexistence of psoriasis and coeliac disease

BODNÁR EDINA DR.¹, IRINYI BEATRIX DR.¹, BARTHA ZSOLT DR.²,
HUNYADI JÁNOS DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy betegükénél súlyos, terápiára nehezen reagáló psoriasis vulgaris háttérben korábban nem diagnosztizált és klinikai tüneteket nem okozó gluténszenzitív enteropathiát (GSE, coeliakia) diagnosztizáltak. A betegség gyakori okát nem magyarázható eozinofília vetette fel. A gluténszenzitív enteropathia gluténmentes diétával történő kezelése után a beteg kiterjedt psoriasisos bőrtünetei minden további terápia nélkül tünetmentesedtek.

Az eset kapcsán a szerzők ismertetik a psoriasis és a gluténszenzitív enteropathia együttes előfordulására vonatkozó irodalmi adatokat.

Kulcsszavak:
Psoriasis vulgaris -
gluténszenzitív enteropathia

SUMMARY

In the presented case the authors diagnosed a clinically asymptomatic coeliac disease in a patient with severe psoriasis. An elevated eosinophil cell count raised the possibility of the disease, when other causes were ruled out. After introducing a gluten-free diet, regression of the extensive psoriatic lesions could be observed without any other specific therapy. Current data in the literature on the relationship and coexistence of coeliac disease with psoriasis is also discussed.

Key words:
Psoriasis vulgaris -
coeliac disease

A psoriasis vulgaris az európai népesség 1,5-2%-át, a gluténszenzitív enteropathia (GSE) 0,4%-át érinti. A súlyos psoriasisban szenvedő betegek két-háromszor gyakrabban szenvednek kardiovaszkuláris megbetegedésekben, más vizsgálatok pedig bizonyos malignus kórképek, a Crohn betegség és a psoriasis gyakori együttes előfordulásáról számolnak be (21). A GSE gyakran társul extraintesztinális manifesztációkkal, melyek között számos bőrbetegség fordul elő. Egyértelmű kapcsolata van a dermatitis herpetiformis Duhringgal, amely egy a glutén által kiváltott autoimmun kórkép. Ugyancsak gyakoribb társulást lehet kimutatni alopecia areatával, stomatitis aphthosával, Behcet betegséggel, orális lichen planussal és vitiligóval, míg az utóbbi évek esetközlései és irodalmi adatai alapján a coeliakia és a lineáris IgA dermatosis, krónikus urticaria, cutan vasculitis, erythema nodosum, hereditær angioneuroticus oedema között is összefüggést feltételeznek (2). A psoriasis és a GSE közötti kapcsolatra számos irodalmi adat utal, de kapcsolatuk nem egyértelmű. (2, 5, 6, 19, 24).

Esetismertetés

1989-ben született fiatal férfibetegünk anamnézisében macskaszőr és háziporátka érzékenység szerepelt. 2003-ban kezdődtek bőrtünetei. A beteg alacsony növésű, sovány volt, ízületi fájdalmakra nem

panaszkodott. A hajás fejbőrön, homlokon, tarkón, törzsön, végtagokon ujjbegynyitól több tenyéryn, konfluáló, hiperémiás, néhol exsudatív jellegű, szürkésfehér keratozissal fedett plakkok voltak láthatók. Bőrtüneteit psoriasis vulgarisnak véleményezték, lokális szteroid externákat és UVA fénykezelést alkalmaztak. Mindezek hatására a beteg bőrtünetei csak kisfokú javulást mutattak, ezért 25 mg/nap acitretint (Caps. Neotigason) állítottak be. Két évig szedett Neotigason mellett bőrtünetei továbbra is fennálltak, így 2004 augusztusában 3mg/ttkg/nap cyclosporin A-ra (Caps. Sandimmun Neoral) váltottak. 2005 májusban jelentkezett először a Debreceni Egyetem Bőrklinikáján, ahol progrediáló bőrtünetei (1. ábra) miatt góckutatás történt, mely negatív eredményt adott. A laboreredményekben kissé gyorsult szüllyedés és mérsékelt leukocitózis volt észlelhető (1. táblázat).

A súlyos, progrediáló bőrtünetek miatt a Sandimmun Neoral dózisát 4mg/ttkg/napra emeltük a lokális keratolitikus és szteroid externák mellett. Tíz nap után bőrtünetei javultak, a hiperémia csökkent, az infiltráció, a keratózis és a plakkok nedvezése megszűnt.

2006. februárban a fiatal férfibeteg bőrtünetei ismét progrediálni kezdtek, ezért a 4mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott cyclosporin A mellé 20 mg/hét methotrexatot (Tbl. Methotrexat) állítottak be az első ellátó intézetben. Mindezen kezelések ellenére 2006. júniusban erythroderma alakult ki, ekkor felvételre került Klinikánkra. Laboreredményeiben mérsékelt anémia, limfocitopénia, eozinofília, beszűkült vesefunkció, emelkedett LDH volt megfigyelhető, a szérum vas érték normál tartomány felett volt (1. táblázat). A laborleltérések (eozinofília és bazofília), az allergiás anamnézis, valamint a látott klinikai kép alapján felmerült atopiás dermatitis vagy pityriasis rubra pilaris lehetősége is. A diagnózis pontosítása céljából biopszia végzését terveztük, így a Sandimmun Neoralt el-

	2005. május	2006. június	2007. november
WE (< 20 mm/h)	27		
Fvs (4,8-10,8 G/I)	10,38	7,14	5,17
Vvt (4,7-6,1 T/I)	4,51	4,19	4,91
Hgb (135-170 g/l)	132	128	159
Thr (150-400 G/I)	310	191	201
Neu (40-74 %)	67,2	47	53,6
Ly (19-41 %)	24	16	34,8
Eo (0,1-5,0 %)	nem történt	34,9	4,3
Vas (10,6-28,3)	nem történt	35,8	37,5
urea (3,6-7,2 mmoli/l)	2,8	3,2	3,2
kreatinin (62-106 mmol/l)	43	40	52
LDH (230-460 U/l)	324	480	373
AP (100-280 U/l)	245	294	233
További májenzimek (GOT, GPT, GGT), ionok	norm.tartományban	norm.tartományban	norm.tartományban
gliadin elleni IgA antitest (<35 GAE)		56,6	nem történt
gliadin elleni IgG antitest (<90 GAE)		66,8	nem történt
endomizium elleni IgA antitest		poz.	neg.
endomizium elleni IgG antitest		gy.poz.	neg.
transzglutamináz elleni IgA antitest (<5 U/ml)		86,6	5

1. táblázat
Laboreredmények



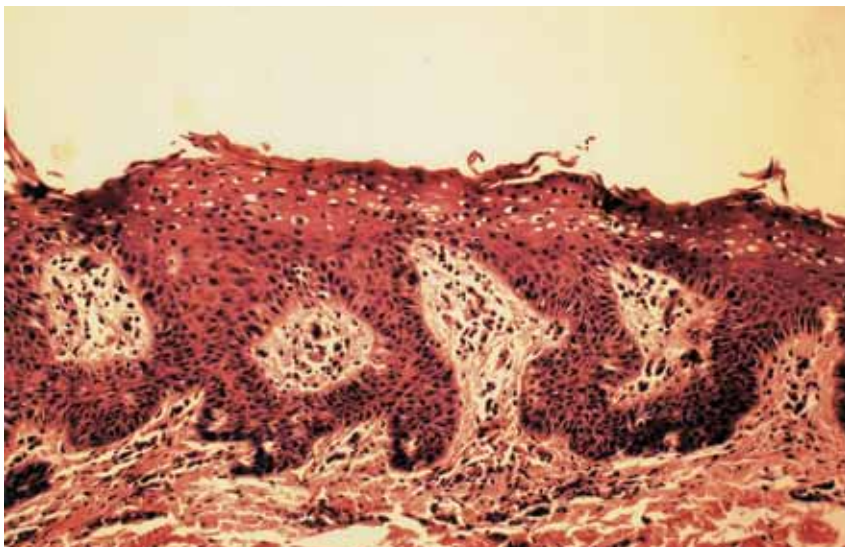
1. ábra
2005. májusi klinikai képek



2. ábra
Gluténmentes diéta mellett a beteg bőrtünetei visszafejlődtek

hagytuk, a Methotrexat dózist 10mg/hétre csökkentettük, a mérsékelt anémia miatt 3mg/hét Folsavat, a viszketés miatt 5mg/nap levocetirizint állítottunk be. Az eozinofília okának tisztázása céljából székleletyénysztést, prick-tesztet, specifikus és össz IgE vizsgálatokat végeztünk. A székleletyénysztés negatív eredményétől függetlenül mebedazol terápiaiban részesítettük. Az anamnestikus házipor atka és macskaszőr allergiát prick-tesztel igazolni tudtuk. Specifikus és össz IgE eltérés nélküli volt. Vörös dermografizmust találtunk. Ugyancsak felmerült az eozinofília hátterében GSE, ennek igazolása vagy kizárása céljából immunszerológiai vizsgálatot végeztünk. Az eredmények igazolták a gyanúkat, a gliadin és transzglutamináz ellenes IgA emelkedett, az endomizium ellenes IgA pozitív, az IgG gyengén pozitív volt (1.táblázat). A coeliakia diagnózisának felállítása céljából kolonoszkópiát végeztünk a Debreceni Egyetem OEC III.sz. Belgyógyászati Klinikán, mely a jejunum nyálkahártyájának atrófiás boholyzatát és helyesejt hiperpláziát talált (Marsh 3b). A vérvételi eredményekkel és a jejunoszkópiával igazolt GSE miatt a Methotrexatot elhagytuk, a beteg gluténmentes diétára állítottuk, a bőrtünetekre lokális szteroidot alkalmaztunk. A beállított terápia hatására a beteg gyorsan tünetmentesedett, így, mivel gyógyszermentesen nem voltak tünetei, biopsziát nem tudtunk végezni (2.ábra).

A beteg 1 évig tartotta a gluténmentes diétát, mely alatt rendszeresen kontrolláltuk, tünetmentes volt. 2007. novemberben fellángoltak bőrtünetei. A részletes kikérdezéskor beszámolt arról, hogy a gluténmentes diétát felfüggesztette. A testszerte erőteljesen infiltrált, száraz, hámló, hiperémiás bőrtünetek miatt ismét hospitalizáltak. EMA IgA, IgG negatív, transzglutamináz ellenes IgA a normál érték felső határán volt. Bőrbíopsziát végeztünk. A súlyos, kiterjedt bőrtünetekre való tekintettel kezdetben Dapsont, majd ennek hatásatlansága miatt per os Methotrexatot indítottunk 10 mg/hét dózisban, mely a psoriasisos bőrtünetek mellett a coeliakiás bélgyulladásra is hatékony. A MTX mellett lokális visszazsírító kezelést alkalmaztunk, melyek hatására a bőrtünetek két hónap alatt újból teljesen regrediáltak, a beteg tünetmentessé vált. A hematoxilin-eozin-nal festett szövettani metszet sem a dermatitis herpetiformis Dühringra, sem a psoriasisra nem volt teljes mértékben jellegzetes, azonban egyes elemei (parakeratosis, a str. granulosum hiánya, a dermális papillák megnyúlása és gyulladásos sejt infiltrációja) psoriasisra utaltak (3. ábra). Ugyanakkor a direkt immunfluoreszcens kép a dermoepidermális határon granularis IgA pozitívítást igazolt. Jelenleg szigorú gluténmentes diéta mellett heti 7,5mg Methotrexate kezelésben részesül, mely gyógyszert fokozatosan tervezzük leépíteni.



3. ábra

A szövettani képen (100x nagyítás, HE festés) látható a psoriasisra jellemző parakeratosis, a str. granulosum hiánya, a dermalis papillák megnyúlása és gyulladásos sejt infiltrációja

Megbeszélés

A psoriasis az európai országokban a populáció kb. 1,5-2 %-át, a GSE a népesség 0,4 %-át érinti. Mindkét betegség HLA asszociált, a coeliakia a HLA-DQ2 és HLA-DQ8 antigénnel, a psoriasis vulgaris a HLA-B13, HLA-BW16, HLA-BW17 és a HLA-Cw0602-es antigénnel áll szoros kapcsolatban. Mind a psoriasis vulgaris, mind a coeliakia legtöbbször a 2-3. életévtizedben jelentkezik először.

A coeliakia a vékonybél proximális részének diffúz nyálkahártya károsodása, mely a legtöbb tápanyag felszívódási zavarához vezet. Mai vélemények szerint egy exogén antigén, a glutén által kiváltott autoimmun betegség. Az is nyilvánvaló, hogy a glutén eltávolítása az étrendből a betegek többségénél a panaszok megszűnéséhez és a bél gyógyulásához vezet (10).

A glutén bizonyos gabonafélék (búza, árpa, rozs, zab) tárolási fehérje összetevője, mely hiányzik a rizsből és a kukoricából. Valószínűnek tartják, hogy genetikailag fogékony szervezetben a glutén az immunrendszert krónikusan stimulálja, humorális és celluláris gyulladásos választ indukál, mely a bélnyálkahártya gyulladásához és pusztulásához vezet. A GSE-ban a plazmasejtek IgA és IgG típusú antitesteket termelnek a gliadin (AGA), transzglutamináz (TgA), endomisium (EMA) és reticulín antigének ellen. A szöveti transzglutamináz tűnik a predomináns autoantigénnek a bélben és a bőrben egyaránt (6, 18, 20, 22).

A GSE és a psoriasis összefüggése, valamint a gluténmentes diéta (GFD) hatása a psoriasisos bőrtünetekre nem egyértelműen tisztázott. Egyes szerzők, köztük *Collin és mtsai.* szerint is a publikált asszociáció a coeliakia és a psoriasis között csupán véletlenszerű, mivel mindkét betegség előfordulása gyakori a populációban (6).

Többségben vannak azonban azon szerzők, akik lehetséges patogenetikai kapcsolatot feltételeznek a két betegség között. Ezek alapján három teória látott napvilágot. *Humpert és Montalto* szerint a psoriasisban (9) és coeliakiában (16) is gyakrabban előforduló abnormalis vékonybél permeabilitás lehet a triggerelő faktor. *Mailliard és mtsai* úgy gondolják, hogy a T-sejtek töltene be meghatározó szerepet mind a psoriasis, mind a coeliakia patogenezisében. Ezt bizonyítja, hogy emelkedett T-sejt szám mutatható ki a psoriasisos betegek vérében, dermisében és epidermisében egyaránt. A szerzők szerint coeliakiás betegekben a gliadin indukálhat T-sejt szenzitizációt, és ez játszhat szerepet a psoriasisos léziók kialakulásában (11). A harmadik hipotézis szerint a coeliakiás betegekben a psoriasisos bőrtünetek összefügghetnek a D-vitamin deficienciával, mely jelen lehet mind coeliakiában (4), mind psoriasisban (7, 8).

Ojetti és mtsai azt találták, hogy psoriasisos betegekben a coeliakia gyakrabban fordul elő, esetükben ez 4,34% volt (17). Bizonyos irodalmi adatok szerint a gliadin antitest pozitivitással járó psoriasisos betegekben a GFD javulást eredményez a bőrtünetekben (3, 15, 22, 24). Ezt figyelték meg akkor is, ha az emelkedett AGA pozitivitással nem járt EMA pozitivitás vagy duodenális intraepithelialis limfocitaszám növekedés (12, 14). *Abenavoli* (1) és *Addolorato* (3) egy-egy súlyos psoriasisban szenvedő, konvencionális psoriasis terápiára nem reagáló coeliakiás betegüknél a bőrléziók gyors regresszióját tapasztalták GFD hatására. *Michaelsson és mtsai* 33 AGA pozitív és 6 AGA negatív psoriasisos beteg esetében értékelték a GFD hatását. A 33 AGA pozitív beteg közül kétfelében volt IgA EMA, 15 betegben találtak emelkedett duodenális limfocita számot, bár néhány esetben ez a növekedés csekély mértékű volt. A vizsgálatban 33 beteg közül 30 három hónapon keresztül szigorúan tartotta a gluténmentes diétát, eközben psoriasisos léziók szignifikánsan javultak. Annál a 16 AGA pozitív betegnél, akiknél a duodenum biopszia látszólag normális volt, GFD hatására szignifikáns javulás volt megfigyelhető a bőrtünetekben, míg az AGA negatív betegek bőrtünetei nem javultak. A szerzők konklúzióként kiemelték, hogy a GFD-nak nemcsak azokban a psoriasisos betegekben van pozitív hatása a bőrtünetekre, akiknél emelkedett duodenális limfocita szám volt megfigyelhető, hanem azokban az esetekben is, ahol látszólag normális az epitélium (14).

A psoriasisos betegek között gyakoribb az IgA és/vagy IgG típusú AGA pozitivitás. *Michaelsson és mtsai* ezt 302 beteg esetét elemezve 16%-nak találták, de a 11 IgA AGA pozitív beteg közül csak egyben volt kimutatható reticulín vagy endomisium antitest pozitivitás (13). *Abenavoli és*

mtsai 130 psoriasisos beteget megvizsgálva 3,8%-ban találtak emelkedett IgG-típusú, 8,5%-ban IgA-típusú gliadin ellenes, 7,7%-ban transzglutamináz ellenes IgA antitestet, 2 betegben volt pozitív endomizium antitest, és 3 esetben volt duodenum biopsziával igazolt coeliakia (1). Ezen szerzők azt is megfigyelték, hogy coeliakia asszociált antitestek psoriasisal történő társulásakor a psoriasis súlyosabb formában jelenik meg, és általában immun-suppresszáns vagy PUVA kezelést igényel, ill. hogy az antitestek szintje összefügg a psoriasis aktivitásával (1). Ugyanezt figyelték meg Woo és mtsai is (23).

A fent ismertetett esetünkben a súlyos, terápiára nehezen reagáló psoriasis vulgaris háttérben korábban nem diagnosztizált és klinikai tüneteket nem okozó GSE-t ismertünk fel, mely gluténmentes diéta mellett tünetmentesedett. Véleményünk szerint betegünkben a dermatitis herpetiformis Dühring és a psoriasis vulgaris bőrtünetei együttesen fordultak elő, azonban egymást jelentősen módosítva. Erre utal a psoriasisra jellemző bőrtünetek (hiperémiás plakkok, parakeratotikus hámlás) jelenléte. Ugyanakkor a psoriasisos körömrétegtérség hiánya, a psoriasisnál jellemző mértéknél fokozottabb viszketés, és az a megfigyelés, hogy a konvencionális antipszoriátikus terápiára a beteg nem reagált megfelelően, felveti valamilyen provokáló faktor jelenlétét. A coeliakia fennállására és ennek következtében kialakult dermatitis herpetiformis Dühringra utalhat a szövettanban látott subepidermális IgA lerakódás, a perifériás vérben kimutatható eosinofília, autoantitestek jelenléte és a bélbiopszia eredménye, ill. a bőrtünetek gluténmentes diétára bekövetkező javulása. Esetünkkel arra szeretnénk felhívni a figyelmet, hogy fiatal, szokványos kezelésekre nem reagáló psoriasisos beteg esetén gondolni kell a háttérben meghúzódó, panaszt nem okozó GSE lehetőségére is.

IRODALOM

1. Abenavoli L. et al.: Association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol* (2005) 152(6), 1393-1394.
2. Abenavoli L. et al.: Cutaneous manifestations in celiac disease. *World J Gastroenterology* (2006) 12(6), 843-852.
3. Addolorato G. et al.: Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. *Digestion* (2003) 68, 9-12.
4. Cellier C. et al.: Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of coeliac disease. *Lancet* (2000) 355, 806.
5. Chalmers R. J. G., Kirby B.: Gluten and psoriasis. *Br J Dermatol* (2000) 142, 5-7.
6. Collin P., Reunala T.: Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: A guide for dermatologists. *Therapy in practice. Am J Dermatol* (2003) 4(1), 13-20.
7. Hein G. et al.: Studies on psoriatic osteopathy. *Clin Rheumatol* 1991, 10:13-17.
8. Holick M. F.: Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem* (2003) 88, 296-307.
9. Humbert P. et al.: Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci* (1991) 2, 324-326.
10. Kárpáti S.: Dermatitis herpetiformis: close to unravelling a disease. *J Dermatol Sci* (2004) 34:83-90.
11. Mailliard R. B. et al.: Complementary dendritic cell-activating function of CD8+ and CD4+ T cells: helper role of CD8+ T cells in the development of T helper type 1 responses. *J Exp Med* (2002) 195, 473-483.
12. Michaelsson G. et al.: Increased lymphocytic infiltration in duodenal mucosa from patients with psoriasis and serum IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* (1995) 133, 896-904.
13. Michaelsson G. et al.: Patients with psoriasis often have increased serum levels of IgA antibodies to gliadin. *Br J Dermatol* (1993) 129(6), 667-73.
14. Michaelsson G. et al.: Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *Br J Dermatol.* (2000) 142(1), 44-51.
15. Michaelsson G. et al.: Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki-67+ cells in the dermis. *Acta Derm Venereol* (2003) 83, 425-9.
16. Montalto M. et al.: Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease. *Digestion* (2002) 65, 227-233.
17. Ojetti V. et al.: High prevalence of celiac disease in psoriasis. *Am J Gastroenterol* (2003) 98, 2574-2575.
18. Preisz K. et al.: Immunglobulin, complement and epidermal transglutaminase deposition in the cutaneous vessels in dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) 19, 74-9.
19. Reunala T., Collin P.: Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* (1997) 136, 315-18.
20. Sárdy M. et al.: Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* (2002) 195, 747-57.
21. Szegedi A., Kiss F., Gaál János: Psoriasis napjainkban. *LAM* (2008) 18(2), 103-110.
22. Wolters M.: Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* (2005) 153(4), 706-714.
23. Woo W. K. et al.: Coeliac disease-associated antibodies correlate with psoriasis activity. *Br J Dermatol* (2004) 151(4), 891-894.
24. Zane J.: Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* (2005) 87-91.

Érkezett: 2008. IV. 22.

Közlésre elfogadva: 2008. VI. 9.